

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N° 97

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

FRANCÈS Enrio

Né le 5 Novembre 1905, à Craiova (Roumanie)

L'Élimination de la Bilirubine au cours des différents Ictères

(Travail du Service de M. le Docteur M. GARNIER, Hôpital Lariboisière)

Président : Monsieur A. CLERC, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas 17, — PARIS (V^e)

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N°.....

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

FRANCÈS Enrie

Né le 3 Novembre 1903, à Craiova (Roumanie)

L'Élimination de la Bilirubine au cours des différents Ictères

(Travail du Service de M. le Docteur M. GARNIER, Hôpital Lariboisière)

Président : Monsieur A. CLERC, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas 17, — PARIS (V^e)

1934

I. — PROFESSEURS

Le Doyen G. ROUSSY

	MM. ROUVIERE.
Anatomie	PROUST.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	BINET.
Physiologie	STROHL.
Physique médicale	DESGREZ.
Chimie médicale	DEBRÉ.
Bactériologie	BRUMPT.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	HAUDOUIN.
Pathologie et thérapeutique générales	CLERC.
Pathologie médicale	CHEVASSU.
Pathologie chirurgicale	ROUSSY.
Anatomie pathologique	CHAMPY.
Histologie	TIFFENEAU.
Pharmacologie et matière médicale	LOEPER.
Thérapeutique	TANON.
Hygiène et médecine préventive	BALTHAZARD.
Médecine légale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	FIESSINGER.
Pathologie expérimentale et comparée	MAURICE VILLARET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie . .	CARNOT.
	BEZANÇON.
Clinique médicale	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Cliniques des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	CUNEO.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé- die	
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	PIERRE DUVAL.
Clinique de la tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	LÉON BERNARD.
	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiâtrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCC.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	GIROUD.
Histologie	DE GAUDART d'ALLAINES.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBE HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiâtrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie médicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie chirurgicale.....	VALLERY-RADOT.
Ophthalmologie	(Pasteur).
	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.
Obstétrique	VAUDESCAL.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique médicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	N...
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale.....	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.
Clinique obstétricale.....	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, professeur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma
reconnaissance pour leurs sacrifi-
ces au cours de mes études.

A MA FIANCÉE

A MA NIÈCE

A LA MÉMOIRE DE MA SOEUR

A Monsieur le Professeur A. CLERC

Professeur de Pathologie Médicale

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A MON MAÎTRE

Monsieur le Professeur agrégé MARCEL GARNIER

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

Qui nous a inspiré ce travail.

En témoignage de notre respectueuse admiration et de notre affectueuse reconnaissance pour le précieux enseignement clinique et biologique qu'il nous a largement prodigué.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. le Professeur F. WIDAL (*in memoriam*).

M. le Professeur P. DUVAL.

M. le Docteur L. TIXIER.

M. le Docteur H. LABEY.

M. le Professeur agrégé M. GARNIER.

M. le Docteur V. CATHALA.

MM. les Docteurs NICAUD, médecin des Hôpitaux, E. MAY,
médecin des Hôpitaux, J. CHABRUN.

A MES TRÈS CHERS AMIS

Les docteurs BERNARD et LYDIA BEINIS, Docteurs
ANGELA et BERNARD GRUNBERG, Docteur ANDRÉ
LOWINSOHN, Docteur ALFRED MAISLER.

MEIS ET AMICIS

HISTORIQUE

Depuis longtemps, on a observé que dans la plupart des ictères les urines sont colorées, et que cette coloration est d'autant plus foncée que l'ictère est plus intense.

Dans tous les pays des recherches ont été faites pour trouver des réactions susceptibles de mettre en évidence cette couleur spécifique de l'ictère. Cette coloration, on le sait, n'est pas due à autre chose qu'à la bilirubine, pigment biliaire se trouvant en quantité anormale dans le sang et éliminé par l'urine.

Une des plus importantes est celle de Gmelin (1826). Celui-ci utilise comme réactif l'acide nitrique nitreux. Il verse celui-ci dans l'urine ictérique par un entonnoir, dont l'extrémité plonge au fond de l'urine en question.

A la surface de séparation de l'acide nitrique et de l'urine apparaît une série d'anneaux colorés en rose, violet et vert.

Cette réaction a été successivement modifiée par Vitali (1873), Fleischl (1883), Rosenbach (1908), Masset (1879), Kerhbiel (1883), Bonano (1908), Crouzel (1912).

Une autre méthode fut employée par Trousseau et Dumontpallier (1863), Maréchal (1869), Schmith (1876), qui consiste à verser dans l'urine préalablement acidifiée, quelques gouttes de teinture d'iode ; le liquide se colore en vert s'il y a de la bilirubine. Cette réaction est assez peu sensible et de sa négativité, on n'a pas le droit de conclure à l'absence de bilirubine.

Erlich (1883) procède par le sulfodiazobenzol, et Tarapani (1905) par le cyanure de mercure.

Tous ces procédés se valent, mais ils sont peu sensibles et une réaction négative n'indique pas toujours l'absence de pigment.

On a essayé ensuite la méthode dite de précipitation qui consiste d'entraîner la bilirubine dans des combinaisons barithiques ou calciques, et ce précipité oxydé par un acide, en présence d'un alcool doit donner une coloration verte.

Plusieurs techniques ont été décrites ; nous passons rapidement sur les techniques de Huppert (1867) et Salkowsky (1890), de même que sur celle de Jolles qui précipite par du chlorure de barium et la masse est dissoute dans le réactif de Hübb ; Hammarsten (1899) précipite avec du chlorure de barium et reprend la masse précipitée avec le mélange d'acides azotiques et chlorydriques : il obtient une coloration verte.

Toutes ces réactions sont meilleures que des réactions directes mais elles n'ont de valeur que pour des liquides très riches en pigments.

En France, nous devons à Grimbert (1905) la mise au point de la technique de la méthode par précipitation ; et dans un article de 1926, M. Garnier insiste sur la supériorité de la réaction de Grimbert qui est plus sensible relativement que celle de Gmelin.

De ses travaux, M. Garnier conclut aux sensibilités suivantes :

1/30.000 pour la réaction de Gmelin.

1/3000.000 pour la Réaction de Grimbert.

On voit l'écart,

En outre, la Réaction de Gmelin est négative, même à des taux élevés lorsqu'on la pratique sur des urines hemapheïques. C'est dire toute la supériorité des réactions de précipitation.

La méthode de Grimbert n'est pas seulement une méthode qualitative elle est aussi quantitative.

Nous essayons dans cette thèse de donner quelques chiffres précis d'élimination urinaire de la bilirubine chiffres que nous comparerons avec le pourcentage du Lilirubinémie.

CHAPITRE PREMIER

Le dosage de la bilirubine dans l'urine

Au début de nos travaux, nous faisons le dosage par la méthode de Grimbert décrite en 1905 et mise au point en 1914, qui consiste à prendre 10 cc. d'urine fraîche et d'ajouter 5 cc. de chlorure de Ba à 20 %. Il se forme un précipité de sulfate, phosphate et bilirubinate de barium.

Le précipité est centrifugé 1/2 heure ; on décante le liquide surnageant, puis on lave le précipité avec de l'eau distillée et on le centrifuge à nouveau ; le précipité ainsi isolé, on le traite avec 4 cc. d'alcool à 90° qui renferme 5 % d'acide chlorydrique. Le tube porté au bain marie pendant 5 minutes, le liquide surnageant doit virer en vert, le dosage est un dosage colorimétrique ; on compare un échantillon de ce liquide vert à une solution étalon de titre déterminé.

Cette méthode présente de nombreux inconvénients : soit que, au bain marie la coloration verte n'apparaisse pas et alors le liquide surnageant ne se colore que si on ajoute de l'eau oxygénée, mais dans ce cas au lieu d'une coloration verte nous avons obtenu une coloration bleue incomparable avec la solution étalon qui est verte.

Parfois, nous avons obtenu une coloration brunâtre qui, d'après Grimbert, provient d'une altération de l'urine par la stagnation ; nous avons travaillé alors sur des urines recueillies immédiatement après la miction ; malgré toutes ces précautions, la coloration brunâtre est apparue. D'ailleurs M. Garnier (1916) a trouvé aussi cette coloration brunâtre au début des ictères sur des urines recueillies dans les mêmes conditions.

Nous avons en outre obtenu très fréquemment par la méthode de Grimbert des colorations différentes lilas et rose surtout.

On retrouve en particulier de telles colorations dans les urines peu chargées en pigment, d'une part, à la période de convalescence de certaines ictères d'autre part.

Peut-être est-il permis de penser que le chauffage au bain marie est susceptible d'altérer les pigments et de donner ainsi des colorations.

Nous verrons plus loin d'ailleurs, que la méthode de Grimbert est beaucoup moins sensible elle-même que la méthode de Bouma.

La méthode de Grimbert est bonne certes à condition d'obtenir une coloration franchement verte. Elle est aussi nous l'avons vu très sensible dans les mêmes conditions.

Finalement nous avons délaissé la technique de Grimbert pour adopter le dosage par la méthode de Bouma qui n'est qu'une modification de la précédente.

La précipitation est faite par le chlorure de calcium au lieu du chlorure de barium et l'oxydation de la bilirubine est obtenue par le perchlorure de fer chlorhydri-

que en présence d'alcool absolu, la réaction est faite à froid.

Il faut préparer deux solutions :

La solution A, solution de chlorure de calcium anhydre à 20 %.

La solution B, est formée par l'acide chlorydrique ($D=1,250$) dans lequel on dissout 1 gr. 5 de perchlorure de fer. Au moment de l'employer, on mélange 1 cm³ de cette solution avec 4 cm³ d'alcool absolu.

Les urines sur lesquelles on opère doivent être fraîches. Nous avons constaté personnellement que le résultat est grandement faussé lorsqu'on utilise des urines émises même depuis quelques heures.

L'opération consiste à prendre 10 cm³ d'urine filtrée qui sont mélangés avec 2 cm³ de la solution A. On neutralise ensuite la liqueur avec une solution d'ammoniaque très étendue de façon à ne pas alcaliniser. Il se forme un précipité, centrifugé pendant une demi-heure ; on décante le liquide surnageant et on lave le précipité avec de l'eau distillée, on centrifuge à nouveau ; le précipité qu'on obtient finalement est traité avec cinq cm³ de la solution B, on obtient rapidement une coloration verte franche. C'est la solution dite finale, dont on se sert pour la comparaison avec la solution étalon, avec un colorimètre.

Cette réaction est très simple et a l'avantage sur la méthode de Grimbert est considérable. J'ai obtenu moins souvent en effet des couleurs de transition ; d'autre part, elle semble plus sensible, car plusieurs fois j'ai obtenu un Bouma positif alors que le Grimbert demeurerait négatif.

Nous avons alors contrôlé la sensibilité avec des urines ictériques artificiellement obtenues avec de la bilirubine de marques différentes (Hombourg et Bayer). Nous avons observé une sensibilité de 1/1.000.000 par litre.

* * *

La préparation des solutions étalons doit être très précise car une erreur de préparation peut donner des chiffres peu précis.

J'ai travaillé avec de la bilirubine de Hombourg et de Bayer et pour une solution donnée la coloration finale semble pareille avec la bilirubine des deux fabrications.

Par exemple, pour faire une solution étalon de 1/5000 (c'est-à-dire qui contient un centigramme de bilirubine par 50 gr. d'urine normale fraîchement émise et ne contient pas de pigments biliaires) on prend 1 cgr. de bilirubine, mesuré à une balance de précision par double pesée et on le dissout dans 20 cc. d'une solution de carbonate de soude à 6 %, tiède à 37°. Habituellement, la dissolution est presque immédiate, parfois il faut chauffer davantage au bain-marie mais en ayant soin de ne jamais dépasser la température de 40°-45° car la bilirubine peut s'altérer et la solution étalon devenir ultérieurement instable. On laisse refroidir et on complète avec de l'urine normale et filtrée jusqu'à la quantité de 50 cc. On obtient ainsi une urine ictérique artificielle qui contient un centigramme de pigment par 50 cc.

On applique sur cette urine la méthode de Bouma, mais en ayant soin de bien centrifuger, de laver deux

fois le précipité, de le sécher en le laissant dans le tube, et on le laisse à l'étuve à 37°.

On ajoute ensuite les 5 cc. de la solution B et on obtient une solution étalon verte. Si l'opération a été bien faite la quantité finale de liquide ne doit pas dépasser 5 cc. pour 10 cc. d'urine, sinon il faut la réduire à 5 cc. par évaporation.

On prépare par cette méthode des étalons successifs au 1/100, 1/200, 1/500 et 1/1000 en ajoutant de l'urine en quantité correspondante.

Les solutions sont très stables à condition de les former dans des ampoules scellées à la flamme et à l'abri de la lumière. Je possède des ampoules préparées il y a 8 mois qui sont en parfait état. Au cours de dosages il est prudent de changer les solutions le plus souvent possible, car la solution étant alcoolique, une évaporation au cours des manipulations peut fausser les résultats.

Au cours de différentes manipulations, j'ai observé le fait suivant :

En appliquant la méthode de Bouma : 10 cc. d'urine traités par la solution A, alcalinisation, centrifugation isolément du précipité qu'on traite avec 5 cc. de la solution B on obtient une certaine quantité de liqueur « finale ». Souvent on obtient exactement 5 cc., mais parfois une quantité différente.

Ainsi j'ai obtenu chez des malades des quantités comme 5 cc., 5 cc8, 6 cc4 et une fois 8 cc. De même, j'ai obtenu des chiffres variables chez un même malade 5 cc., 5 cc6, 5 cc8 et des chiffres variables aussi pour un même malade au cours de la même journée à des mictions différentes.

D'où vient cet excès ? C'est qu'au cours de la première opération, l'alcalinisation par l'ammoniaque précipite non seulement le chlorure de calcium mais encore les minéraux qui se trouvent dans l'urine, donc la quantité de précipité est d'autant plus grande que la deminéralisation est plus grande. Cette quantité du précipité est variable d'un malade à l'autre et chez le même malade au cours de la maladie. Le précipité centrifugé retient aussi une quantité d'eau qu'il n'est pas prudent d'éliminer par évaporation à la chaleur, car il est altéré. Une fois traité par la solution B, on obtient une solution verte, mais plus ou moins diluée par la quantité d'eau retenue dans le culot. Il est donc nécessaire par le simple calcul de réduire cette solution à 5 cc.

Par exemple : au lieu de 5 cc. on trouve 5 cc. 4. on fait le rapport $\frac{5,4}{5} = 1,08$ qui multipliera le taux de bilirubine par litre, pour obtenir le taux réel. J'ai calculé ainsi jusqu'à une erreur de 3 cc. de dilution.

TABLEAU

Quantité de liquide en surplus de 5 cc.	Chiffre à multiplier pour obtenir la quantité réelle
0	0
0,2	1,04
0,4	1,08
0,6	1,12
0,8	1,15
1	1,17
1,2	1,24
1,4	1,26

1,6	1,31
1,8	1,36
2	1,4
2,2	1,43
2,4	1,48
2,6	1,55
2,8	1,56
3	1,6

Donc l'opération finale consiste à mesurer le liquide obtenu après traitement par la solution B.

* * *

Pour le calcul du taux de bilirubine par la méthode de Bouma, il est important de noter quatre chiffres.

1. — Le chiffre au colorimètre du côté de la solution Etalon E.

2. — Le chiffre au colorimètre du côté de la solution à doser soit X.

3. — Le titre de la solution étalon qui sera d'un centigramme pour une quantité variable de solvant (1/50 1/100 etc.) soit T.

On applique alors la formule suivante : $\frac{E}{X \times T}$ titre de la solution étalon.

4. — La quantité d'urine par 24 L soit Q.

Dans l'opération deux chiffres sont à trouver :

1. — Dans quelle quantité d'urine est dissous 1 centigramme de bilirubine.

2. — La quantité de bilirubine dissoute dans 100 grammes d'urine.

Nous prendrons un exemple avec les chiffres suivants :

étalon employé titre $\frac{1 \text{ cg.}}{100}$

chiffre au colorimètre du côté étalon 30.

chiffre au colorimètre du côté X = 8,5.

Application de la formule : $\frac{30}{8,5 \times 100} = \frac{30}{850}$

1. — Pour résoudre le premier problème on renverse la fraction $\frac{30}{850}$ et on fait le calcul $\frac{850}{30} = \frac{1}{28,33}$ donc nos urines contiennent de bilirubine pour 28,33 de l'urine.

2. — Deuxième problème. Le calcul de la quantité de bilirubine par 100 gr. d'urine on obtient $\frac{30}{8,5 \times 100} = \frac{30}{850}$ c. gr. 0,03529 par 100 grammes d'urine, ou 0,3529 par litre.

On mesure alors le liquide final pour apprécier la quantité d'eau retenue dans le culot. On trouve 5,4 au lieu de 5.

On consulte le tableau précité :

On voit ainsi que le rapport $\frac{5,4}{5}$ correspond au chiffre de correction 1,08.

La correction est obtenue en multipliant 0,3529 par 1,08 et donne 0 gr. 378 par litre.

Si le malade urine 1 litre 240 par 24 L. il élimine :
 $\frac{0 \text{ gr. } 378 \times 1240}{1.000} = 0 \text{ gr. } 4687 \text{ par } 24 \text{ h.}$

CHAPITRE II

Dosage des Pigments Biliaires dans le sang

On a décrit dans tous les pays des techniques pour le dosage des pigments dans le sang. En France on a longtemps employé la méthode de Gilbert, Herscher et Posternack qui utilise un réactif nitreux. La technique est bonne, mais pas assez sensible.

Fouchet (d'Angers) en 1918 décrit une technique nouvelle avec son réactif formé de perchlorure de fer et d'acide chloracétique. En mettant dans un godet de porcelaine un nombre des gouttes égales de serum et de réactif on obtient une coloration verte, qui est comparée à une échelle colorimétrique.

C'est à Hymans van den Berg qu'on doit une meilleure technique en employant le diazo-réactif d'Erlich, que nous décrivons plus loin.

La préparation est assez simple. On mélange 1 cc. de serum avec 2 cc. d'alcool à 96° — il se forme un précipité qu'on centrifuge. On prend avec une pipette 2 cc. de liquide surnageant auquel on ajoute 1/4 de diazo-réactif, il se forme une coloration rose qu'on compare au colorimètre avec une solution de sulfate de cobalt au 1/200.000

Puis par le calcul on obtient la quantité de bilirubine. Telle est la réaction indirecte. La réaction directe se pratique en prenant 0 cc. 5 de serum qu'on étend de 2 cc. d'eau auquel on ajoute 0 cc. 5 de réactif. Si la réaction ne se produit pas, on ajoute 2 cc. d'alcool à 90° et on calcule la dilution.

On prétend que par ces deux méthodes il est possible, de séparer les ictères en dynamiques et statiques.

Cette méthode semble bonne. La méthode indirecte semble la meilleure.

Employée par Van den Berg, sa sensibilité est de 1 milligramme par litre de serum.

La méthode de Van den Berg est basée sur la dissolution des pigments dans l'alcool, mais d'après M. Chabrol l'alcool est un mauvais solvant de la bilirubine. D'autre part, Fiessenger et Walter remarquent que les additions successives d'alcool dans la méthode indirecte atténuent un peu la sensibilité au diazonium. Dans ce cas la méthode permet d'apprécier seulement les fortes cholémies, et avec une approximation peu exacte.

En plus la comparaison du liquide avec le sulfate de cobalt n'est pas toujours aisée, et après quelques essais nous sommes obligés de prendre la technique de M. Chabrol, qui est une modification de la précédente, inspirée de la réaction-limite de Gilbert et Herscher.

Nous ne trouvons pas nécessaire de décrire en détail la technique, décrite dans la *Presse Médicale* du 6 Février 1932.

Les réactifs employés :

A) une solution de sulfate de magnésic à 15 % ;

B) le réactif diazonium.

Solution A : acide sulfanilique 1 gr.
 acide chlorhydrique 25 % 15 gr.
 eau distillée Q. S. 1000 cc.

Solution B : nitrite de soude 0 gr. 50.
 eau distillée 100 gr.

Le mélange doit être fait au dernier moment en mélangeant 10 cc. de la solution A et 0 cc. 3 de la solution B.

La technique consiste de prendre du sérum ictérique et le diluer 1/10 ou 1/50 etc. *Nous avons constaté que les chiffres sont d'autant plus précis que la dilution est plus forte.*

Puis nous disposons dans 20 tubes à l'hémolyse des proportions variables de sérum et de la solution de sulfate de magnésium à 15 % en opérant de telle sorte que le volume total ne dépasse pas 1 cc.

Ainsi la gamme de dilution de sérum répond au :

$$\frac{20}{20} \quad \frac{19}{20} \quad \frac{18}{20} \quad \frac{10}{20} \quad \frac{3}{20}$$

tandis que le complément fourni par le sulfate de magnésium correspond au :

$$\frac{1}{20} \quad \frac{2}{20} \quad \frac{10}{20} \quad \frac{18}{20}$$

on mélange avec un petit agitateur, puis on ajoute de diazo-réactif de telle façon que les deux liquides soient superposés et non mélangés.

La lecture se fait au bout de 15-20 minutes, nous observons un anneau violet à la surface de séparation de deux liquides.

Supposons que le dernier tube où s'est produite la réaction soit le $\frac{n}{20}$, supposons encore N la dilution du sé-

rum dans l'eau distillée, la limite de sensibilité de la diazo-réaction par cette méthode est de 2 milligrammes par litre. Nous pouvons alors facilement calculer la quantité de bilirubine qui existe dans notre serum en appliquant la formule suivante :

$$H = 2 \times \frac{20}{n} \times N.$$

La méthode est très bonne, nous avons contrôlé dans notre laboratoire la sensibilité de cette méthode avec un serum ictérique artificiel préparé avec de la bilirubine de Flomberg et de Bayer, et nous avons aussi constaté que la limite de sensibilité de la réaction est de 2 milligrammes.

Toutes les prises de sang que nous avons pratiqué chez nos malades ont été faites le matin à jeun. La réaction a été faite sur le plasma, car nous avons constaté en opérant sur le plasma, et sur le serum du même malade, que le taux est plus élevé sur le plasma, même quand la recherche sur le serum a été faite le même jour.

Il est donc nécessaire que le dosage soit fait immédiatement après la prise de sang car le résultat est sur différent le plasma à attendu, de 6 à 7 heures dans le laboratoire.

Il faut avoir une solution de nitrite de soude fraîche, car avec une vieille solution l'anneau n'apparaît pas.

Si nous comparons les résultats des dosages par la méthode de Fouchet et de Chabrol dans les différents serum :

	Fouchet	Chabrol
	I	I
Observ. I	$\frac{\text{—}}{5000} = 200 \text{ mg par litre}$	$\frac{\text{—}}{3508} = 285 \text{ mg. p. l.}$

» II	I	= 62,3 mg	» »	I	= 73,5	» » »
	16.000				13.698	
» III	I	= 100 mg	» »	I	= 138	» » »
	10.000				7.297	
» IV	I	= 50 mg	» »	I	= 60,6	» » »
	20.000				16.500	

nous observons que le résultat est différent par les deux méthodes, nous croyons d'après les vérifications faites avec la bilirubine de Hombourg et Bayer que la méthode de Chabrol donne des résultats plus proches de la réalité.

CHAPITRE III

Variation de la bilirubinémie suivant les heures de la journée

Au cours de différents dosages nous avons observé que chez le même malade dans la même journée les urines n'ont pas la même couleur, certaines mictions sont plus foncées que les autres, par exemple celle de 7 heures est plus foncée que celle de 11 ; de même le soir les urines sont beaucoup plus foncées.

Le dosage fait à des heures différentes nous a permis d'obtenir des quantités variables de bilirubine par litre d'urine.

Chez M. M. d'un cancer de la tête pancréas j'ai pu obtenir dans la même journée les résultats suivants :

Pour la miction de 7 h. une quantité de 0 gr. 173 bilirubine par litre ; celle de 16 h. une quantité de 0 gr. 1 bilirubine par litre ; celle de 22 h. une quantité de 0 gr. 14 bilirubine par litre.

Chez un autre de nos malades avec un ictère apyretique prolongé, toujours dans la même journée.

Par la miction de 7 h. une quantité de 0 g. 14 par litre

» » 16 h. » » 0 g. 27 » »

Chez un de nos malades en voie de guérison, je ne trouve des pigments dans l'urine que vers 7 h. et 22 h.,

par contre les réactions faites pendant la journée à 10 h., 13 h., 16 h., 19 et le lendemain à 4 h. et 7 h., j'ai trouvé la réaction de Bouma négative.

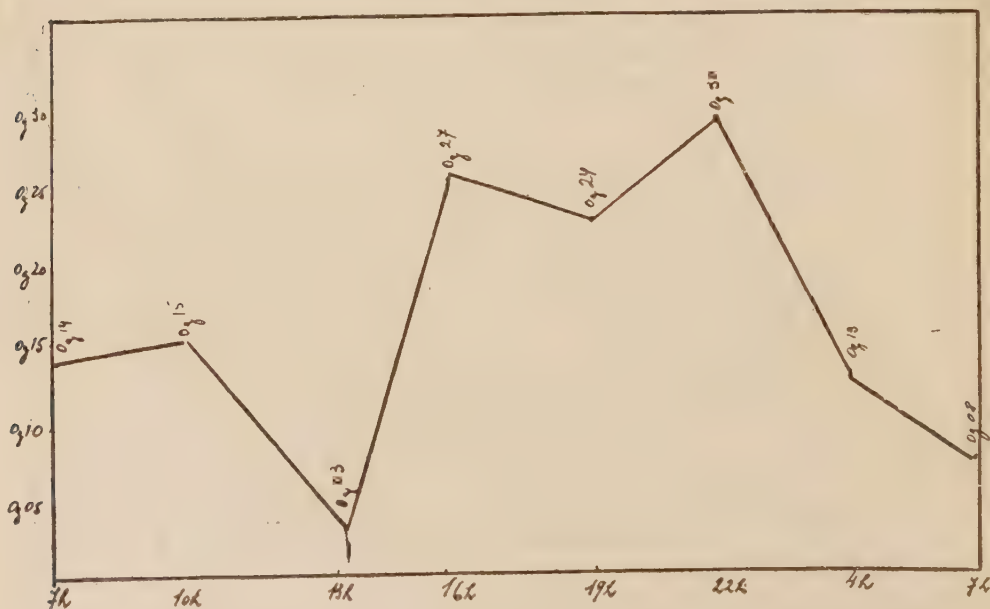
J'ai commencé ensuite à prendre régulièrement à certains de nos malades les urines toutes les trois heures, et à leur faire le dosage, toujours par la méthode de Bouma, et immédiatement après la miction.

L'opération a été toujours commencée à 7 heures du matin, faites toutes les trois heures donc 7, 10, 13, 16, 19, 22 et le lendemain matin à 4 h. et 7 h. Pendant l'épreuve l'alimentation est lactée, il nous a été impossible de faire la courbe chez tous les malades, surtout chez les sujets à mauvais état général.

Je me contenterai d'exposer les plus typiques.

Une des premières courbes de M. B. qu'on apporté le diagnostic d'ictère aigü prolongé.

Courbe N-1 M. B.

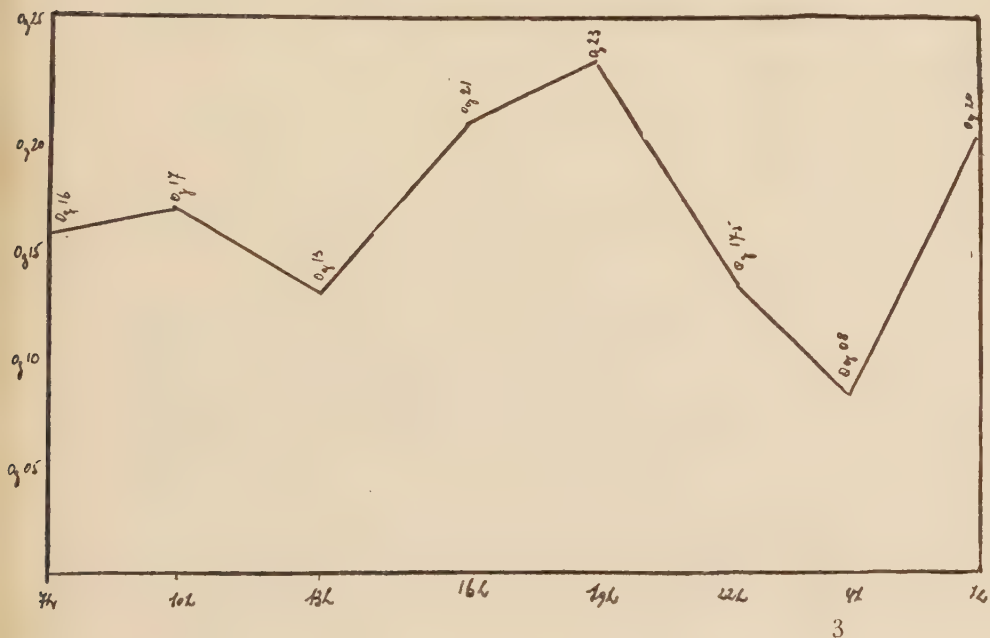


M. B. . . Dans les trois courbes ci-dessus, dans le sens vertical sont marqués les taux de la bilirubine portés au litre. Dans le sens horizontal, est marquée l'heure de chaque miction.....

En observant cette courbe on voit qu'à 7 heures du matin il élimine 0 gr. 14 de bilirubine par litre ; au cours de la journée la quantité monte progressivement, et entre 16 et 22 h. arrive à un maximum oscillant entre 0 gr. 27 et 0 gr. 30 de bilirubine par litre, puis descend progressivement pour tomber à 4 h. du matin à 0 gr. 18 et à 7 heures une quantité de 0 gr. 08 par litre.

Une autre courbe de M. J. avec le diagnostic de la maladie de Hanot montre une courbe assez semblable à la première.

Courbe N-2. M. J.



A 7 heures du matin il élimine 0 g. 19 par litre, le maximum est atteint après le repas de midi entre 16 h. et 19 h. quand il élimine successivement 0 g. 24 et 0 g. 27 par litre, puis baisse brusquement pendant la nuit pour remonter un peu le lendemain à 7 h. à 0 g. 26.

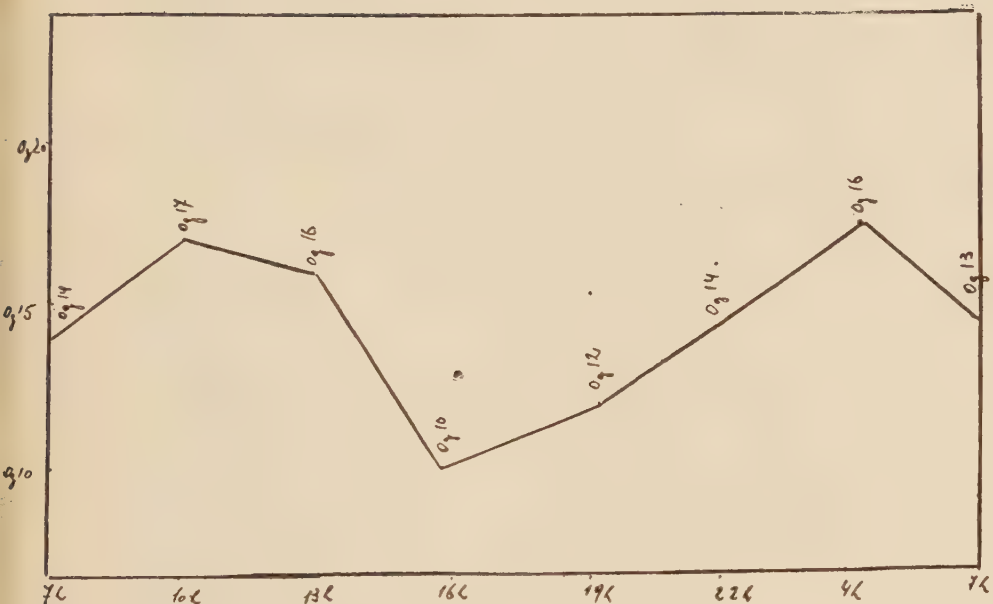
Par contre chez Mlle L. avec un ictère aigü apytérique la courbe montre peu de variations à moins qu'il ne s'agisse d'un défaut de technique, car c'est une de nos premières courbes. Nous avons obtenu les chiffres suivants :

7 h.	une quantité de	0 g. 018	de bilirubine par litre.
10 h.	»	»	» 0 g. 016
13 h.	»	»	» 0 g. 009
17 h.	»	»	» 0 g. 020
20 h.	»	»	» 0 g. 015
23 h.	»	»	» 0 g. 016
4 h.	»	»	» 0 g. 020
7 h.	»	»	» 0 g. 018

Si on construit la courbe avec ces chiffres nous constatons que les oscillations sont très peu marquées.

La dernière courbe est celle de M. M. avec le diagnostic de cancer de la tête de pancreas.

Courbe N-3. M. M.



En analysant la 3^e courbe nous constatons que les oscillations sont très faibles ; je considère, d'ailleurs ces chiffres comme très précis car la courbe a été faite au moment où nous possédions bien la technique du dosage. M. M. étant un malade très fatigué, l'alimentation a été très réduite et il n'a pas eu de variation avec l'horaire alimentaire.

Si nous regardons les courbes 1 et 2 on observe que la bilirubine augmente dans l'urine après le repas, et surtout au moment de la digestion entre 16 et 22 heures pour

diminuer ensuite, bien que MM. Chabrol et Busson dans un article sur la cholémie pigmentaire à l'état physiologique ne trouvent pas de variations avec les heures des repas.

En regardant la courbe, et en faisant un petit calcul, le chiffre moyen par litre et par 24 heures, correspond à la miction du matin et surtout celle de 7 heures. Par exemple, la courbe de M. J. : il élimine 506 g. d'urine par 24 heures on fait le tableau des mictions séparées. La cholémie sanguine a été de :

Heure à	Quantité d'urine par miction	Quantité de biliru- bine par litre	Quantité de biliru- bine par miction
7 h.	47 gr.	0 g. 19648	0 g. 0092
10 h.	90 »	» 207	» 1863
13 h.	60 »	» 1645	» 0098
16 h.	90 »	» 247	» 0222
19 h.	84 »	» 2775	» 0213
22 h.	35 »	» 158	» 0055
4 h.	50 »	» 0938	» 0047
7 h.	30 »	» 261	» 0078

506 gr. 59528 : 8 = 0,1994 0 gr. 0991

En regardant le tableau précédent on voit que le malade pour une quantité d'urine de 506 gr. élimine 0 gr. 1994 de bilirubine par litre en moyenne dans 24 h. et 0 gr. 0991 de bilirubine en additionnant toutes les mictions.

Si par exemple on fait le calcul avec 0 gr. 1994 pour une quantité d'urine de 506 gr. on obtient 0 gr. 10 pour 24 h. En considérant ce chiffre 0 gr. 1994 qui est une quantité moyenne par litre des mictions, on observe que

c'est vers 7 h. du matin que le malade élimine par litre la quantité se rapprochant le plus de la moyenne (0,19648).

Nous ne croyons pas qu'il y ait coïncidence car dans les épreuves faites avec d'autres malades c'est toujours vers 7 h.-8 h. du matin que le malade élimine par litre une quantité proche de la moyenne.

	Quantité moyenne par litre dans 24 h.	Quantité calculée par litre à chaque miction
Mme B.	0 g. 178	0 g. 16
M. M., néo	0 g. 14	0 g. 13
M. B.	0 g. 16	0 g. 2
M. Y., maladie d'Hawot	0 g. 19	0 g. 19

Donc pour faire un bon dosage nous recommandons de prendre les urines entre 7 h. et 8 h. du matin. La question est encore à l'étude, et nous croyons que des ictères d'origine différents doivent donner des courbes différentes, et peut-être l'hypertension portale joue-t-elle un certain rôle, mais cette question doit être encore étudiée.

CHAPITRE IV

Evolution de la bilirubinurie suivant les phases de la maladie

Nous allons étudier maintenant un certain nombre d'observations d'ictères les plus divers au cours desquelles nos dosages ont été faits par la méthode de Bouma dans l'urine et par celle de Chabrol dans le sang.

OBSERVATION N° 1

M. B., âgé de 29 ans, comptable, entre à l'hôpital pour une jaunisse, le 27 juin 1933. Sa maladie a commencé le 3 mai sans fièvre, ni douleurs, mais surtout par un état nauséux de l'inappétence et apparut progressivement d'une intensité assez marquée, avec des phases de régression et d'augmentation jusqu'à son admission à l'hôpital le 6 mai.

L'examen des teguments montre une jaunisse assez marquée accompagnée des décolorations des matières, les urines sont rouges foncées et leur analyse y décelle la présence des éléments de la bile.

La prurit a existé mais a diminué depuis le début.

L'appétit est conservé, et cependant l'amaigrissement est considérable depuis le début de la maladie.

Une diarrhée très légère au moment de son entrée à l'hôpital semble s'atténuer.

L'examen des organes ne montre pas une augmentation du volume du foie, mais une rate percutable sur 4 travers de doigts.

Le poumon, un peu d'obscurité respiratoire du côté gauche.

Le cœur normal.

On a complété l'examen par la recherche de la stercobiline qui est positive, celle du coefficient de Maillard qui est de 10,7.

Pendant son séjour à l'hôpital il a été traité par des tubages duodénaux tous les deux jours. J'ai suivi l'évolution du taux des pigments dans l'urine et le sang et obtenu les chiffres suivants :

			Cholémie
29-7 pour 200 gr. d'urine	il élimine 0 g 272 par litre et 0 g 0344 par 24 h.		320 mmg
5-8 pour 309 gr. d'urine	il élimine 0 g 2312 par litre et 0 g 0713 par 24 h.		318 mmg
12-8 pour 1 litre d'urine	il élimine 0 g 097 par litre et 0 g 097 par 24 h.		» mmg
18-7 pour 1 l. 500 d'urine	il élimine 0 g 09 par litre et 0 g 135 par 24 h.		252 mmg
25-7 pour 1 l. d'urine	il élimine 0 g 04 par litre et 0 g 04 par 24 h.		» mmg
27-7 pour 750 gr. d'urine	il élimine 0 g 06 par litre et 0 g 051 par 24 h.		183 mmg

Le malade est sorti de l'hôpital avant sa guérison complète mais on voit nettement le rapport entre le cholestémie et l'élimination urinaire.

OBSERVATION N° 2

Mlle M., âgée de 20 ans, couturière, entre dans le service le 6 mai 1933 pour un ictère.

Depuis 8 jours, elle présente des petits troubles digestifs, digestions difficiles, nausées, jamais de vomissements ; ces troubles sont accompagnés de vertiges, tremblements, bouffées de chaleur, durant environ trois jours.

Puis elle constate l'apparition de la jaunisse les selles se décolorent, les urines deviennent rouges.

A son entrée à l'hôpital, nous constatons la teinte jaune des téguments qui est accompagnée de prurit au début.

Les fèces sont complètement décolorées.

Les urines sont rouges foncées et l'analyse y décèle la présence de tous les éléments de la bile. Le dosage d'urée est de 0 gr. 30.

L'examen complet de la malade ne montre rien de spécial ; elle est asthénique non fébrile, elle ne souffre pas. Symptômes durant les premiers jours de son entrée à l'hôpital.

Pendant son séjour à l'hôpital, jusqu'au 30 mai, on a pratiqué deux tubages duodénaux.

L'évolution de la fonction pigmentaire, donne les chiffres suivants :

	Cholémie
7-5 pour 500 gr. d'urine il élimine 0 g 045 par litre et 0 g 022 par 24 h.	228 mmg
8-5 pour 1 litre d'urine il élimine 0 g 012 par litre et 0 g 012 par 24 h.	» mmg
9-15 pour 1.200 gr. d'urine il élimine 0 g 0093 par litre et 0 g 011 par 24 h.	» mmg
11-5 pour 1200 gr. d'urine il élimine 0 g 017 par litre et 0 g 0204 par 24 h.	160 mmg
13-5 pour 1600 gr. d'urine il élimine 0 g 0175 par litre et 0 g 028 par 24 h.	162 mmg
15-5 pour 2250 gr. d'urine il élimine 0 g 012 par litre et 0 g 027 par 24 h.	114 mmg
17-5 pour 800 gr. d'urine il élimine 0 g 069 par litre et 0 g 005 par 24 h.	75 mmg
18-5 pour 1700 gr. d'urine il élimine 0 g 0057 par litre et 0 g 009 par 24 h.	62 mmg
19-2 pas de bilirubine dans l'urine	62 mmg
20-5 urines normales	54 mmg

C'est chez cette malade que le taux d'urée a été de 0 g. 56 le 7-5 pour tomber le 11-5 à 0 g. 25 *on trouve un certain degré de retention de bilirubine, c'est à partir du moment que l'azotémie est tombée que l'élimination des pigments se rapproche de la normale.*

OBSERVATION N° 3

Malade âgée de 32 ans, entrée à l'hôpital pour un commencement de jaunisse (service de M. Clerc).

Deux jours avant son entrée à l'hôpital, la malade est fatiguée se plaint de malaises d'un état nauséux permanent parfois accompagnée des vomissements bilieux.

Elle a des vagues douleurs articulaires, mais surtout une pesanteur épigastrique et dans l'hypochondre droit, mal localisée.

L'ictère est apparu le lendemain de son entrée à l'hôpital, il est progressif, accompagné des décolorations des matières et urines foncées,

Le prurit qui a accompagné l'ictère au début disparaît par la suite.

L'examen complet du malade ne montre rien d'anormal, que le dosage d'urée est le 19 octobre de 0 g. 60, le 23 Oct. de 0 g. 39 et le 24 Oct. de 0 g. 31.

Nous avons recherché chez cette malade l'élimination des éléments biliaires au stade terminal, quand nous avons pratiqué un tubage duodenal le 23 Oct.

				Cholémie
19-10	pour 2000 g d'urine il élimine 0 g 00701	par l. et 0 g 01402	par 24 h.	211,5 mmg
21-10	pour 2000 g d'urine il élimine 0 g 0073	par l. et 0 g 0146	par 24 h.	» mmg
23-10	pour 750 g d'urine il élimine 0 g 0129	par l. et 0 g 094	par 24 h.	113 mmg
24-10	absence de bilirubine dans l'urine			72 mmg
25-10	absence de bilirubine dans l'urine.			60 mmg

Le 26 décembre, la malade est sortie de l'hôpital.

Chez cette malade on voit aussi une phase dans laquelle l'azotémie est augmentée.

Le 9 décembre, une azotémie de 0 gr. 60.

Elle élimine par litre 0 g. 00701 pour une cholemie de 211, 5 mmg.

Le 23 Oct., l'azotémie tombe à 0 g. 39.

Elle élimine par litre 0 g. 00701 pour une cholémie de 113 mmg.

Ici la retention est moins nette que dans l'observation précédente.

OBSERVATION N° 4

M. D. E., âgé de 32 ans, entre à l'hôpital dans le service de M. Clerc pour une jaunisse qui est apparue progressivement.

Il est fatigué, depuis deux semaines se plaint d'un état nauséux très accentué accompagné de vomissements bilieux.

Des douleurs dans l'hypochondre droit, légères, plutôt à type d'endolorissement de la région, avec irradiations dans l'épaule droite.

L'évolution totalement apyrétique.

A son entrée à l'hôpital l'ictère est typique, avec un peu de prurit, les matières sont décolorées, et les urines sont diminuées de volume et hautes en couleur.

L'évolution de la maladie se fait vers la guérison, mais le 27 juin il se produit une rechute avec frissons et vomissements, la coloration de la peau s'accroît. Depuis traité par trois tubages duodénaux les 3, 6 et 11 juillet, le malade guérit.

Nous n'avons pu, bien que l'ayant suivi dès la première semaine de la maladie, examiner tous les jours son sang et les urines en raison de son hostilité à l'examen. Néanmoins au cours de l'évolution de son ictère nous avons pu noter quelques résultats.

					Cholémie
12-6	pour 1500 gr. d'urine il élimine 0 g 044	par litre et 0 g 066	par 24 h.	226	mmg
12-7	pour 2000 gr. d'urine il élimine 0 g 0127	par litre et 0 g 0254	par 24 h.	»	mmg
14-7	pour 2000 gr. d'urine il élimine 0 g 03	par litre et 0 g 06	par 24 h.	105	mmg
17-7	pour 1000 gr. d'urine il élimine 0 g 0307	par litre et 0 g 0307	par 24 h.	»	mmg
24-7	pour 1500 gr. d'urine il élimine 0 g 044	par litre et 0 g 057	par 24 h.	89	mmg
Il fait une rechute le 27, nous étions absent à ce moment.					
30-7	pour 1200 gr. d'urine il élimine 0 g 1036	par litre et 0 g 1243	par 24 h.	139	mmg
12-8	pour 1200 gr. d'urine il élimine 0 g 053	par litre et 0 g 063	par 24 h.	89	mmg
13-8	pour 1700 gr. d'urine il élimine 0 g 02	par litre et 0 g 039	par 24 h.	90	mmg

Le 14, le malade sort de l'hôpital.

OBSERVATION N° 5

M. , âgé de 20 ans, entre à l'hôpital le 11 juillet 1933 parce que ses conjonctives sont jaunes. Pas de fièvre, pas de douleurs, seulement de la fatigue et un état nauséux permanent.

A l'examen on trouve une jaunisse accompagnée de décolorations des fecés et hyperdoloration des urines.

Dans les antécédents, une maladie de Nicolas-Favre, pas d'antécédents héréditaires spéciaux.

Examen a été complété par un dosage de glycémie, de 0,905, urée 0,29.

Il élimine :

	Cholémie
12-8 pour 1000 gr. d'urine il élimine 0 g 0323 par litre et 0 g 0323 par 24 h.	285 mmg
13-8 pour 1000 gr. d'urine il élimine 0 g 017 par litre et 0 g 017 par 24 h.	» mmg
15-8 pour 500 gr. d'urine il élimine 0 g 016 par litre et 0 g 008 par 24 h.	106 mmg
16-8 donne coloration lilas incomparable à l'étalon	73 mmg
17, 18 et 19 la même coloration lilas.	
20-8 coloration violette, incomparable avec l'étalon.....	67 mmg
21-8 » » »	57 mmg
22-8 » » »	44 mmg
23-8 urines normales	42 mmg
24-8 urines normales	40 mmg

Le 25, le malade sort de l'hôpital.

On observe que chez tous les autres malades où une cholémie de 70 mmg. ne donne plus un Bouma positif, chez ce malade en réalité on trouve un pigment dans l'urine, jusqu'à la cholémie de 44 mmg., mais qui ne donne pas de réaction verte, mais lilas. Garnier a observé ce phénomène au cours des ictères à la période terminale, mais nous ne l'avons pas observé que chez ce malade.

OBSERVATION N° 6

M. A., âgé de 32 ans, entre le 18 Novembre dans notre service pour une jaunisse.

Le début de la maladie commence 4 jours avant l'ictère par de la fatigue ; il ressent des douleurs vagues dans l'hypochondre droit survenu par petites crises séparées, des phases d'accalmie 1-2 heures, avec des irradiations dans l'épaule droite.

Des vomissements bilieux sont apparus, abondants qui semblent calmer la douleur.

Le 16 novembre les douleurs sont peu marquées, mais il observe que le tégument est coloré en jaune, en même temps que les vomissements et les douleurs cessent.

L'interrogatoire ne permet pas de déceler d'antécédents personnels ou héréditaires.

L'examen fait le 18 novembre, montre un ictère pas trop foncé, accompagné de décoloration des fecés et hypercoloration des urines. Le prurit très fort le 12^e jour a cessé.

Le foie un peu douloureux débordant les fausses côtes de trois travers de doigts, sans point cystique, sans point phrénique.

A l'examen complet du malade : rien de spécial.

Le diagnostic n'est pas net car les douleurs ont fait penser à une lithiase, mais une radiographie n'a pas montré l'ombre des calculs et il faut remarquer que toute l'évolution de la maladie est apyrétique.

Les dosages de pigments :

						Cholémie
21-11	pour 1200 gr. d'urine	il élimine	0 g 027	par litre et	0 g 03	par 24 h. 152 mmg
22-11	» 1800 gr.	»	» 0 g 025	»	0 g 045	» mmg
23-11	» 1000 gr.	»	» 0 g 018	»	0 g 018	» 114 mmg
24-11	» 1000 gr.	»	» 0 g 009	»	0 g 009	» 101 mmg
25-11	» 1200 gr.	»	» 0 g 0078	»	0 g 009	» 87 mmg
26-11	absence de bilirubine					72 mmg
27-11	»					56 mmg
28-11	»					

OBSERVATION N° 7

Mme Ph., âgée de 29 ans, entre dans notre service en pleine jaunisse le 12 Décembre 1933. En effet depuis le 7 Décembre la malade se sent fatiguée : frissons répétés sans fièvre, asthénie surtout état nauséux de plus en plus marqué, avec anorexie complète.

Le 8 Décembre, les signes sont au maximum et en plus de bare épigastrique de pesanteur dans l'hypochon-

dre droit avec quelques rares irradiations dans l'épaule gauche.

C'est le 9 Décembre que la jaunisse apparaît. A ce moment les douleurs dans l'hypochondre droit sont très marquées ; cette jaunisse est accompagnée d'un prurit intense, elle observe que les fecés sont décolorés et que les urines deviennent de plus en plus foncées.

Au cours de l'interrogatoire nous n'avons décelé aucune maladie ni héréditaire, ni personnelle.

A l'examen à son entrée à l'hôpital on a observé une jaunisse de moyenne intensité. Le prurit est presque disparu.

Les urines sont très foncées, mousseuses et l'examen démontre la présence des éléments de la bile.

Les fecés sont complètement décolorés, présentent un aspect mastic.

Le foie n'est pas douloureux et son volume est normal, mais il existe un léger point douloureux dans la zone pancréatico-choledocyenne.

L'examen complet du malade ne montre rien de particulier.

Au cours de la maladie, le traitement a été fait par chologogues et désinfectants. Il nous a été impossible de pratiquer un tubage duodenal, la malade ne le supportait pas.

L'élimination, au cours de la maladie, des pigments biliaires est décrite dans le tableau suivant :

					Cholémie
14-12	pour	900 gr. d'urine	il élimine 0 g 06	par litre et 0 g 054	par 24 h. 261,5 mmg
15-12	pour	1000 gr. d'urine	il élimine 0 g 082	par litre et 0 g 082	par 24 h. 263,8 mmg
18-12	pour	500 gr. d'urine	il élimine 0 g 39	par litre et 0 g 185	par 24 h. 235 mmg
19-12	pour	400 gr. d'urine	il élimine 0 g 011	par litre et 0 g 044	par 24 h. » mmg
20-12	pour	200 gr. d'urine	il élimine 0 g 039	par litre et 0 g 07	par 24 h. 192 mmg
22-12	pour	1200 gr. d'urine	il élimine 0 g 075	par litre et 0 g 09	par 24 h. » mmg
23-12	pour	1300 gr. d'urine	il élimine 0 g 016	par litre et 0 g 020	par 24 h. 150 mmg
24-12	pour	1000 gr. d'urine	il élimine 0 g 012	par litre et 0 g 012	par 24 h. » mmg
27-12	pour	1500 gr. d'urine	il élimine 0 g 0136	par litre et 0 g 002	par 24 h. 111,5 mmg
28-12	pour	2000 gr. d'urine	il élimine 0 g 1,83	par litre et 0 g 0166	par 24 h. 112 mmg

29-12 pour	2000 gr. d'urine il élimine 0 g 0062 par litre et 0 g 0124 par 24 h.	89 mmg
30-12 pour	1500 gr. absence.....	70,7 mmg
31-12 pour	1200 gr. »	» mmg
1-1 pour	1500 gr. »	» mmg
2-1 pour	200 gr. »	49,5 mmg
3-1 pour	2000 gr. »	32,8 mmg

OBSERVATION N° 8

Mme G., âgée de 24 ans, entre à l'hôpital le 12 Décembre 1933 parce que depuis 15 jours elle est très fatiguée. Elle présente la céphalée des douleurs vagues dans ses membres et les articulations, mais surtout une anorexie extrême avec un état nauséux permanent.

Elle a été obligée d'arrêter son travail et d'entrer à l'hôpital.

L'examen à son entrée, certains signes persistent, la céphalée est continue, l'anorexie complète, état nauséux marqué, et des douleurs vagues dans l'hypochondre droit, avec quelques irradiations à l'épaule droite.

L'examen de l'abdomen, un foie de dimension normale, mais une légère douleur dans la région vésiculaire. La rate est normale.

A l'examen complet de la malade rien de spécial. Pas d'antécédents personnels ni héréditaires. L'évolution est complètement apyrétique.

En inspectant bien la malade à son entrée, on observe un léger subictère des conjonctives. Un examen de laboratoire pratiqué immédiatement pour la recherche des pigments biliaires, a montré que malgré les urines normales, la cholémie par la méthode de Fouchet est de 146 mmg. par litre.

C'est le 14 Décembre que la méthode de Bouma a pu déceler de la bilirubine dans l'urine.

Nous donnons ici quelques chiffres des dosages successifs au cours de l'évolution de la maladie :

				Cholémie
12-12	pour	500 gr. d'urine pas de bilirubine.....	146	mmg
14-12	pour	1000 gr. d'urine il élimine 0 g 05 par litre et 0 g 05 par 24 h.	227,2	mmg
15-12	pour	1000 gr. d'urine il élimine 0 g 063 par litre et 0 g 063 par 24 h.	»	mmg
16-12	pour	1000 gr. d'urine il élimine 0 g 043 par litre et 0 g 043 par 24 h.	»	mmg
18-12	pour	1000 gr. d'urine il élimine 0 g 14 par litre et 0 g 14 par 24 h.	360	mmg
19-12	pour	1000 gr. d'urine il élimine 0 g 21 par litre et 0 g 21 par 24 h.	420	mmg
20-12	pour	400 gr. d'urine il élimine 0 g 17 par litre et 0 g 068 par 24 h.	399	mmg
22-12	pour	1500 gr. d'urine il élimine 0 g 005 par litre et 0 g 0143 par 24 h.	»	mmg
23-12	pour	1500 gr. d'urine il élimine 0 g 22 par litre et 0 g 33 par 24 h.	520	mmg
24-12	pour	1000 gr. d'urine il élimine 0 g 18 par litre et 0 g 18 par 24 h.	480	mmg
27-12	pour	800 gr. d'urine il élimine 0 g 11 par litre et 0 g 088 par 24 h.	432	mmg
28-12	pour	1500 gr. d'urine il élimine 0 g 027 par litre et 0 g 0277 par 24 h.	432	mmg
29-12	pour	1500 gr. d'urine il élimine 0 g 012 par litre et 0 g 018 par 24 h.	255	mmg
30-12	pour	1500 gr. d'urine il élimine 0 g 015 par litre et 0 g 0195 par 24 h.	232	mmg
31-12	pour	800 gr. d'urine il élimine 0 g 015 par litre et 0 g 012 par 24 h.	»	mmg
1-1	pour	2000 gr. d'urine il élimine 0 g 0162 par litre et 0 g 0324 par 24 h.	160	mmg
2-1	pour	1500 gr. d'urine il élimine 0 g 008 par litre et 0 g 012 par 24 h.	154	mmg
4-1	pour	1500 gr. d'urine il élimine 0 g 0125 par litre et 0 g 018 par 24 h.	118	mmg
5-1	pour	1500 gr. d'urine il élimine 0 g 0078 par litre et 0 g 117 par 24 h.	96	mmg
6-1	pour	1400 gr. d'urine il élimine 0 g 015 par litre et 0 g 021 par 24 h.	114	mmg
7-1	pour	1500 gr. d'urine il élimine 0 g 012 par litre et 0 g 018 par 24 h.	99	mmg
8-1	pour	1500 gr. d'urine il élimine 0 g 009 par litre et 0 g 0135 par 24 h.	84	mmg
9-1	pour	1600 gr. d'urine il élimine 0 g 013 par litre et 0 g 0208 par 24 h.	112	mmg
13-1	pour	1500 gr. absence.....	50	mmg
10-1	pour	1000 gr. d'urine il élimine 0 g 008 par litre et 0 g 008 par 24 h.	82	mmg
11-1	pour	1500 gr. d'urine il élimine 0 g 0075 par litre et 0 g 0112 par 24 h.	79	mmg
12-1	pour	1500 gr. absence.....	68	mmg
14-1	pour	1800 gr. absence.....	39	mmg

OBSERVATION N° 9. — Maladie d'Hanot.

M. J. âgé de 55 ans entre dans le service le 11-6-33 pour un ictère et des douleurs des membres inférieurs. Le début des accidents qu'il présente remonte à 2 ans. Il s'est aperçu que : les jambes enflent après le travail, qu'il devient jaune, la jaunisse est progressive en même temps que les urines sont rouges foncées et que les selles se décolorent.

Il est hospitalisé à l'Hôpital Andral d'où il sort en bon état général et complètement déjauni. Il est bien portant pendant un an quand un nouvel ictère apparaît pro-

gressivement, qui est de plus en plus foncé, et toujours apyretique accompagné d'un prurit très intense.

L'état général est mauvais, l'amaigrissement très marqué des jambes est évident et contraste avec le ventre qui est météorisé.

Depuis deux mois, une tendance très marquée aux hémorragies se manifeste avec moelena, gengevoragie et quelques épistaxis. Par l'interrogatoire le malade avoue une absorption de 5-6 litres de vin par jour.

Examen le 12-6-33.

Un ictère foncé uniformément sur tout le corps, sans prurit ni bradycardie.

Le ventre est gros, météorisé.

Le foie est gros, débordant de 4 travers de doigt les fausses côtes, il est dur et légèrement douloureux.

La rate est énorme, son pôle inférieur est nettement, accrochable la percussion est percutable sur 12 cm.

L'examen des organes montre :

Cœur : assourdissement des bruits sans souffle net,
poumon : quelques râles de bronchite aux bases de deux poumons.

L'examen du système nerveux montre des signes polynévrites des membres inférieurs, nous n'avons pu trouver de signes psychiques associés.

L'examen a complété par l'examen des urines qui ont montré la présence des éléments de la bile. Le coefficient de Maillard fait a plusieurs reprises oscille entre 14, 2 et 17,2. L'examen du sang montre une anémie très marquée de 2 $\frac{1}{2}$ million.

Au cours de son séjour à l'Hôpital l'état du malade s'aggrave, une ascite se forme, des troubles digestifs apparaissent. Un épanchement pleural se forme à droite et le malade meurt le 23 Août 1933 cachectique.

L'autopsie le 25 Août 1933.

Ascite en quantité énorme.

Foie gros (1995 gr.) adhérent au diaphragme de couleur jaune, verdâtre, rougeâtre sans dilatation de canaux biliaires.

La rate est énorme et présente des traces nettes de péricapsulite, elle est de couleur rouge betterave et scléreuse.

Rein de couleur jaune sans lésions apparentes.

Le poumon normal.

Nous avons fait des dosages au cours de la maladie et nous observons que les variations de taux de bilirubine éliminée sont marqués mais sans variations.

						Cholémie
12-6 pour	1000 gr. d'urine	il élimine 0 g 138	par litre et 0 g 138	par 24 h.		288 mmg
14-6 pour	400 gr. d'urine	il élimine 0 g 365	par litre et 0 g 145	par 24 h.	"	mmg
16-6 pour	600 gr. d'urine	il élimine 0 g 077	par litre et 0 g 046	par 24 h.		238 mmg
23-6 pour	500 gr. d'urine	il élimine 0 g 117	par litre et 0 g 058	par 24 h.	"	mmg
29-6 pour	500 gr. d'urine	il élimine 0 g 096	par litre et 0 g 047	par 24 h.	"	mmg
5-7 pour	506 gr. d'urine	il élimine 0 g 1994	par litre et 0 g 010	par 24 h.		285 mmg
12-7 pour	175 gr. d'urine	il élimine 0 g 0079	par litre et 0 g 13	par 24 h.		227 mmg

Chez ce malade on a fait une courbe de dosage tous les trois heures.

(Courbe N-3 page 35)

OBSERVATION N° 10

Mme B., 61 ans, est entrée à l'hôpital le 27 mai 1933 pour des douleurs épigastriques rythmées on non par le repas irradiant dans l'hypochondre droit jusque dans la région droite.

Sans vomissements, sans altération des fonctions digestives.

Mais les troubles digestifs augmentent progressivement, en même temps que les douleurs se font plus tenaces, le jour et la nuit, l'amaigrissement s'accroît.

Environ six semaines avant son entrée à l'hôpital, une jaunisse a fait son apparition, ne coïncidant pas avec une crise douloureuse, l'ictère s'installe brusquement accompagné des hypercoloration des urines et de selles décolorés. Le prurit marqué au début diminue ensuite d'intensité. Mais quelques poussées fébriles se manifestent le soir au moment où les douleurs apparaissent.

Examen.

Ictère est généralisé, intense, jaune, verdâtre.

Les urines sont rouge foncées et la recherche des éléments de la bile est positive.

Les fecès sont décolorés.

L'examen de l'abdomen montre un foie augmenté de volume, dépassant de trois travers de doigt les fausses côtes. La vésicule biliaire est très augmentée de volume forme une tumeur dont la pression est très douloureuse.

La rate est augmentée de volume.

Examen complet de la malade ne montre par ailleurs rien de spécial. On a complété l'examen par un tubage duodenal qui n'a pas donné de bile B.

Le diagnostic étant orienté vers une lithiase, la malade est entrée dans un service de chirurgie. On a trouvé dans la vésicule 100 gr. d'un liquide purulent ; avec des coli bacilles. Dans le canal cystique un calcul (vol. d'une noix), un autre calcul dans le canal choledoque. Après l'opération l'évolution de la maladie a été satisfaisante, l'ictère diminue, mais il nous a été possible de pratiquer les dosages de bilirubine qu'une seule fois.

							Cholémie
1-4 pour	750 gr	d'urine il élimine	0 g 07	par litre et	0 g 0525	par 24 h.	595 mmg
7-4 pour	1000 gr.	d'urine il élimine	0 g 05	par litre et	0 g 05	par 24 h.	510 mmg
8-4 pour	640 gr.	d'urine il élimine	0 g 17	par litre et	0 g 094	par 24 h.	526 mmg
10-4 pour	650 gr.	d'urine il élimine	0 g 032	par litre et	0 g 024	par 24 h.	» mmg
13-4 a été pratiquée l'opération qui est bien supportée.							
21-4 pour	1000 gr.	d'urine il élimine	0 g 047	par litre et	0 g 047	par 24 h.	
La cholémie aussi est tombée à 160 mmg par litre.							

OBSERVATION N° 11

M. M. âgé de 73 ans, entre à l'hôpital le 4-5 1933 parce que depuis un mois il présente un ictère qui est apparu progressivement sans rémission.

Son évolution sans fièvre et sans douleur.

Le malade a maigri considérablement, l'asthénie et l'anorexie sont considérables.

Examen : le 5-5 1933.

Ictère intense et généralisé, qui est très foncé est accompagné des urines presque noires et des selles de couleur mastic graisseuse.

Le foie est gros, déborde le rebord costal de 2-3 travers de doigts.

Il est mobile à la palpation, il est indolore, la vésicule est très augmentée de volume et palpable.

La palpation est ou de l'épigastre montre une douleur dans zone-pancréatico-cholédocyenne.

L'examen complet du malade met en évidence à la pointe du cœur un souffle holosystolique.

Le diagnostic a été porté d'un cancer de la tête de pancreas et vérifié à l'autopsie qui a montré, à la tête de pancreas des noyaux cancéreux avec propagation à l'ampoule de Vater, sans métastases au foie qui est gorgé de bile.

Les examens des pigments n'ont pas été faits tous les jours. Le malade étant très fatigué, mais les chiffres notés montrent peu de variations ; tout de même il est important de noter le rapport de cholemies et l'élimination urinaire de la bilirubine.

								Cholémie
1-5 pour	1000 gr.	d'urine il élimine	0 g 375	par litre et	0 g 375	par 24 h.		309 mmg
8-5 pour	500 gr.	d'urine il élimine	0 g 275	par litre et	0 g 375	par 24 h.		288 mmg
11-5 pour	500 gr.	d'urine il élimine	0 g 337	par litre et	0 g 1685	par 24 h.	»	mmg
13-5 pour	300 gr.	d'urine il élimine	0 g 23	par litre et	0 g 069	par 24 h.		580 mmg
17-5 pour	444 gr.	d'urine il élimine	0 g 14	par litre et	0 g 123	par 24 h.		360 mmg
19-5 pour	500 gr.	d'urine il élimine	0 g 428	par litre et	0 g 214	par 24 h.		360 mmg
20-5 pour	400 gr.	d'urine il élimine	0 g 667	par litre et	0 g 286	par 24 h.		666 mmg
21-5 pour	400 gr.	d'urine il élimine	0 g 367	par litre et	0 g 146	par 24 h.	»	mmg

Si nous examinons donc toutes les observations on peut se rendre compte, surtout dans l'ictère infectieux bénin que l'élimination urinaire présente un égal évolutif, tant que dans la cholémie que dans l'élimination urinaire. Au début de la maladie la bilirubinémie est légère et la bilirubinurie est presque nulle ; ensuite, la bilirubinémie

augmente progressivement ; l'élimination urinaire augmente. Il existe toujours un rapport entre la bilirubinémie et la bilirubinurie qu'on peut constater à chaque instant. L'élimination est énorme à une phase de la maladie où la bilirubinémie est aussi considérable, puis lorsque le malade se rapproche de la convalescence les taux diminuent et dans le sang et dans l'urine pour disparaître ensuite totalement de l'urine.

Presque tous nos malades sont entrés en plein ictère, approximativement à 3-4 jours de l'ictère parfois même à la période de déclin, il nous a donc été impossible de suivre tous les malades à la phase préictérique.

Dans les ictères de la maladie de Hanot, de cancer de la tête de pancréas et lithiasique sont les ictères dits mécaniques, les variations d'un jour à l'autre sont moins grandes, mais il existe toujours un parallélisme entre la bilirubinémie et la bilirubinurie.

CHAPITRE V

Rapport entre la bilirubinémie et la bilirubinurie

Si nous examinons toutes les observations décrites, nous voyons que quelque soit l'origine de l'ictère il existe un rapport direct entre l'intensité de la cholémie sanguine et l'élimination urinaire.

Il est plus facile de suivre l'évolution de la bilirubinémie et de la bilirubinurie dans un ictère aigu apyretique, chez lequel les taux sont variables suivant les phases évolutives de la maladie. Ainsi au commencement de la maladie quand la cholémie sanguine est petite, donnent des urines peu chargées en pigments, puis pendant l'évolution de la maladie, la cholémie sanguine augmente, les urines sont fortement pigmentées. A la période de déclin de la maladie la cholémie sanguine diminue de nouveau les urines aussi s'éclaircissent progressivement pour arriver à la normale.

Nous prendrons l'exemple de l'observation de M. E. qui présente au cours de la maladie :

10-8	p ^r	une cholémie de 266 mmg par litre	une élimination de 0 g 044 de bilirubine par litre et 0 g 066 par 24 h.
14-8		pour une cholémie de 105 mmg par litre de sérum	élimination de 0 g 03 de bilirubine par litre et 0 g 06 par 24 h.
3-9		pour une cholémie de 139 mmg par litre de sérum	élimination de 0 g 053 de bilirubine par litre et 0 g 1243 par 24 h.
12-9		pour une cholémie de 90,5 mmg par litre de sérum	élimination de 0 g 02 de bilirubine par litre et 0 g 034 par 24 h.

De même l'observation de M. K. montre toujours le même rapport :

19-10 pour une cholémie de 211,5 mmg par litre de sérum élimination de 0 g 014
23-10 pour une cholémie de 113 mmg par litre de sérum élimination de 0 g 012

Ce rapport est aussi constant dans l'observation de M. M. avec le diagnostic de cancer de la tête de pancréas :

6-5 pour une cholémie de 309 mmg par litre une élimination de 0 g 375 de bilirubine
par litre et 0 g 375 par 24 h.
19-5 pour une cholémie de 360 mmg par litre une élimination de 0 g 428 de bilirubine
par litre et 0 g 214 par 24 h.
20-5 pour une cholémie de 665 mmg par litre une élimination de 0 g 665 de bilirubine
par litre et 0 g 266 par 24 h.

Nous voyons dans ce cas que la cholémie est énorme mais aussi que l'élimination urinaire est exagérée.

Ce rapport des deux cholémies semble constant. Hors chez deux de mes malades qui ont présenté à leur entrée une légère azotémie, il semble y avoir eu au début de leur maladie un certain degré de rétention pigmentaire.

La première observation a été chez Mlle L. qui entre à l'hôpital pour un ictère aigü apyretique.

Le 7-5 présente une azotémie de 0 gr. 56.

Pour une cholémie de 228 mmg. élimine par urine 0 g. 0225 par litre et 0 g. 022 par 24 h.

Le 11-5 son azotémie tombe au 0 g. 25.

La cholémie aussi est tombée au 160 mmg. l'élimination par l'urine est de 0 g. 017 par litre et 0 g. 0204 par 24 heures.

Le dosage ultérieur montre de nouveau le même rapport entre la cholémie sanguine et l'élimination urinaire.

De même chez M. K.

Le 19-10 au début de son ictère l'azotémie est de 0 g. 60 pour une cholémie de 211,5 mmg. par litre élimine 0 g. 00701 par litre et de 0 g. 01402 par 24 heures.

Le 23-10 l'azotémie tombe au 0 g. 39.

Pour une cholémie de 113 mmg. par litre élimine 0 g. 01296 par litre et de 0 g. 094 par 24 heures.

Nous observons immédiatement lorsque *l'azotémie* tombe, le rapport entre la cholémie et l'élimination urinaire se rapprochant dans la plupart des autres observations.

Des phénomènes rénaux ont toujours été observés dans les ictères. MM. Garnier et Gerber (1916) insistent sur l'azotémie et l'albuminurie au cours des ictères infectieux primitif, en particulier le spirochetose, mais des chiffres précis manquent car les dosages des pigments dans l'urine au cours de l'évolution de l'ictère n'ont pas été pratiqués.

La plupart de nos malades sont entrés à l'hôpital au cours de la première semaine de leurs ictères, en général le 3^e ou 4^e jour, ce qui m'a rendu impossible l'étude de la cholémie sanguine et l'élimination urinaire du premier jour. Sauf pour une de nos malades Mme A. qui à son entrée avait un léger subictère des conjonctives et qui malgré une assez forte cholémie (Fouchet à $\frac{1}{7.000}$) l'urine a été claire et la réaction de Bouma négative, ce qui signifie qu'à l'extrême début à une cholémie assez marquée il n'y a pas de la bilirubinurie. Il faut donc que la cholémie arrive à un certain taux pour que le pigment passe dans l'urine, une fois l'élimination commencée, elle continue, et est toujours proportionnelle à la cholémie en passant par une maxima ; la cholémie diminue

ensuite progressivement et de son côté l'urine finit par ne plus présenter de pigment.

Si nous contrôlons la plupart de nos observations, nous constatons que l'urine ne contient plus de pigments au moment où la cholémie varie entre $\frac{1}{13.000}$ et $\frac{1}{14.000}$ c'est-à-dire que la teneur en sérum, de pigments par litre est de 70 mmg. à 66 mmg., par la méthode de Chabrol.

Passons en revue toutes les observations, au hasard.

Observation N° 1	70,6 mmg par litre	$\frac{1}{13.450}$
» N° 2	70,7 » » »	$\frac{1}{13.698}$
» N° 3	70,7 » » »	$\frac{1}{13.565}$
» N° 4	75,0 » » »	$\frac{1}{13.150}$
» N° 5	70,7 » » »	$\frac{1}{13.650}$

tous ces chiffres ont été calculés par la méthode de Chabrol, et il ne peut être question de coïncidence car ils sont semblables chez tous nos malades, et toujours à partir de ces chiffres l'élimination urinaire s'arrête, pour s'exercer ensuite uniquement sur l'urobiline.

Ce phénomène a été observé depuis quelques années et Fiessenger prétend que dans l'ictère bénin il existe une phase post hépatique et, il dit que l'ictère est en décalage de 4-5 jours sur la lésion hépatique.

Dans les travaux sur la réaction diazoïque de Van den Berg il observe aussi que l'urobiline apparaît dans l'urine quelque soit l'intensité de l'ictère, mais la bilir-

bine n'apparaît que si la cholémie atteint un certain taux.

Dans les travaux sur la dialyse de la bilirubine, Blankenhorn conclut que la bilirubine passe dans l'urine lorsqu'elle existe dans le sang sous la forme dialysable, les ictères dans lesquels la bilirubine du sang reste indialysable restent des ictères urobilinuriques.

Brulé se range à cette opinion et dit que lorsque la bilirubine du sang est dialysable, il existe le *plus souvent* de la bilirubine dans l'urine. Par contre lorsque la bilirubine du sang est indialysable il n'a jamais trouvé que de l'urobiline.

L'étude de la cholémie, de la cholurie, et de la dialyse de la bilirubine dans le plasma montre que la bilirubine dialyse au moment où elle atteint un taux élevé dans le sérum.

Chauffard prétend que c'est la cholestérine augmentée au cours de l'ictère qui retient la bilirubine, opinion admise par Rosenthal et Meier, et par Adler. Brulé prétend avoir vu des bilirubinémies importantes sans cholestérinémie et, que la bilirubine forme un complexe avec les albumines du sérum et ne dialyse que si elle atteint un taux très élevé. A ce moment le complexe est détruit et la bilirubine prenant la forme dialysable passe dans l'urine.

M. Garnier dans les travaux sur l'ictère aigu apyrétique observe aussi qu'à la période de déclin de l'ictère, malgré l'importance de la cholémie, les urines sont claires. Le fait est aussi évident que l'apparition de la bilirubine dans l'urine que s'il arrive dans le sérum à un certain taux.

Nous voyons que le taux de la bilirubine dans le sang est d'environ 70 mmg. par litre et qu'à partir de ce moment si la bilirubine diminue dans le sang, l'urine est normale, sauf dans l'observation N° 5 de M. K. chez qui à partir de 73 mmgr. les urines ne sont pas normales, mais donnent une coloration violette ou lilas et non la réaction verte. C'est seulement à 42 mmg que les urines redeviennent normales. Nous croyons que les couleurs de transition sont soumises aux mêmes lois de dialyse, mais seulement à des taux différents. Le pigment qui donne la coloration bleue ou lilas est plus facilement oxydable.

Nous avons observé au cours de nos travaux que toujours au moment où la cholémie arrive aux environs du chiffre de 70 milligr. par litre de plasma, les urines ne contiennent plus de bilirubine, si au cours de la maladie se produit une rechute et si le taux de bilirubine augmente dans le sang, dans l'urine réapparaît le pigment, il disparaît de nouveau quand la cholémie arrive de nouveau à 70 milligrammes, se comportant ainsi que le ferait une substance à seuil.

CONCLUSIONS

1) Le dosage de la bilirubine dans l'urine permet de se rendre compte de l'élimination de ces produits.

2) Il est facile d'effectuer ce dosage, qui détermine la quantité de bilirubine par comparaison entre la teinte obtenue et seule de l'étalon titré de bilirubine.

3) L'élimination se fait dans toutes les urines de 24 heures en dessinant une courbe dont le maximum se trouve à 5-6 heures du soir ; en faisant la moyenne de la quantité de bilirubine portée au litre dans l'urine de chaque miction montre un chiffre qui se trouve très voisin de celui rencontré dans la miction de 7 heures du matin.

4) Le dosage doit être fait immédiatement après la miction car au bout de quelques heures la bilirubine est détruite. Les différents procédés pour conserver l'urine intacte ne donnent pas des résultats satisfaisants.

5) Le taux de la bilirubinémie est lié au taux de la bilirubinurie. La bilirubinurie apparaît quand la bilirubinurie atteint 70 milligrammes par litre de plasmanémie. Pourtant au début de l'ictère la bilirubinurie peut manquer alors que la bilirubinémie est relativement élevée.

Ainsi la bilirubine se comporte comme une substance à seuil.

6) Une circonstance peut intervenir pour rompre le parallélisme entre la bilirubinémie et la bilirubinurie, c'est la fermeture au moins passagère de filtre rénal démontré par l'élévation de l'azotémie.

Vu : Le Doyen,

G. ROUSSY.

Vu : Le Président,

A. CLERC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de L'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BRULÉ M. — Recherche sur les ictères, 1922.
- BRULÉ M. ET GARBAN. — L'étude de la bilirubine sanguine peut-elle reconnaître la nature d'un ictère. *Presse Médicale*, 15 Novembre 1922, page 186.
- BRULÉ ET GARBAN. — Les ictères (Le traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée). *Collection de E. Sergent, Ribeau-Dumas et Babonneix*, tome XII.
- CHABROL. — Les ictères (1933).
- CHABROL E. — Les ictères (1933).
- CHABROL E, R. CHARDONNAT ET BUSSON. — Etude comparative des différentes méthodes cholémimétriques. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 13 Juin 1931.
- CHABROL E, R. CHARDONNAT ET BUSSON. — Le dosage des pigments biliaires dans le sang. La diazo-réaction limitée. *Presse Médicale*, 6 Février 1932.
- CHABROL E., CHARDONNAT ET BUSSON. — La valeur semio-logique de la réaction de Van den Berg. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 6 Juin 1931.
- CHABROLE ET BUSSON A. — Recherches quantitatives sur la cholémie pigmentaire à l'état physiologique. *Presse Médicale*, 4 Octobre 1933, page 1515.
- FIESSENGER (Noël) ET WALTER. — Exploration fonction-nelle du foie et insuffisance hépétique, 1925.

- FIESSENGER, WALTER ET OLIVIER. — Les rétentions colorantes comparées au cours de maladies du foie. *Presse Médicale*, 9 Mars 1927.
- FIESSENGER, JOURDAIN ET M^{lle} TOIZOUL. — Contribution à l'étude de la bilirubine dissimulée en circulation sanguine. *Presse Médicale*, N° 77 Septembre 1930.
- FOUCHET. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 Janvier 1918.
- GARNIER ET GERBER. — Le fonctionnement du rein au cours de l'ictère infectueux primitif. *C. R. de la Soc. de Biologie* 1916, p. 228.
- GARNIER M. ET MAGUENAUD. — Elimination par urine des pigments biliaires au cours de l'ictère infectueux primitif. *C. R. de la Soc. de Biologie* 1916 p. 278.
- GARNIER M. ET MAGUENAUD. — Les dérivés de la bilirubine dans les urines des ictériques. *C. R. de la Soc. de Biologie* 1916, p. 313.
- GARNIER M. ET MAGUENAUD. — L'élimination par les fecés des pigments biliaires et de leurs dérivés au cours de l'ictère infectueux. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1916, p. 378.
- GARNIER M. ET GIVOIREH. — Sensibilité comparée des réactions de Gmelin et de Grimbert pour la recherche de la bilirubine dans l'urine. *Paris Médicale*, 1926. p. 483.
- GARNIER ET REILLY. — Les formes bénignes de l'ictère infectueux primitif. *Revue de Médecine* 1920.
- GARNIER M. — Seméiologie fonctionnelle du foie. *Biologie Médicale* N° 17, 1929.
- GARNIER M. — L'ictère catharrhal n'existe pas. *Presse Médicale* 1919.

- GARNIER ET PRIEUR. — Le mécanisme de l'ictère par obstruction. *Presse Médicale*, 27 Septembre 1933.
- GRIMBERT. — *C. R. de la Soc. de Biologie* 1905, p. 346.
- GRIMBERT. — Recherche des éléments de la bile. *Paris Médical* 1914.
- GILBERT, HERSCHER ET POSTERNACK. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1903.
- HYMANS VAN DEN BERGH. — La recherche de la bilirubine dans le plasma sanguin par la méthode de la réaction diazoïque. Réaction prompte et ralentie. *Presse Médicale*, 4 Juin 1921.
- H. HUPPERT. — *Arch. f. Heilkunde* 1867, tome 8.
- PROSCHER. — *Centr. f. uni. Médecine* n° 22 1901.
- ROY R. — Essai de traitement de l'ictère, dit catharrhal par le drainage médical des voies biliaires. *Thèse de Paris* 1932.
- SCTERER. — *An. de Chimie*, t. 53, p. 277.
- VILARDELL J. — Epreuve de Eilbott et de von Bergmann dans l'exploration fonctionnelle du foie. *Maladie du foie et du pancréas*, n° 5, Septembre 1931.

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE	11
CHAPITRE PREMIER. — <i>Le dosage de la bilirubine dans l'urine</i>	15
CHAPITRE II. — <i>Dosage des Pigments Biliaires dans le sang</i>	25
CHAPITRE III. — <i>Variation de la bilirubinémie suivant les heures de la journée</i>	31
CHAPITRE IV. — <i>Evolution de la bilirubinémie suivant les phases de la maladie</i>	39
CHAPITRE V. — <i>Rapport entre la bilirubinémie et la bilinubinurie</i>	55
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	63
